

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

This Page Blank (uspto)

XP-002054309

1/1 - (C) WPI / DERWENT
AN - 80-10342C 06!
PR - JP780070761 780614
TI - Agent for treating ulcers of digestive tracts and
wounds - contg. 1,4-diamino-butane or its salts
IW - AGENT TREAT ULCER DIGEST TRACT WOUND CONTAIN DI AMINO
BUTANE SALT
PA - (MEIT) MEITO SANGYO KK
PN - JP54163819 A 791226 DW8006 000pp
ORD - 1979-12-26
IC - A61K31/13
FS - CPI
DC - B05
AB - J54163819 Treating agent of ulcer of digestive tracts
and wound (including cutaneous ulcer) contains
1,4-diaminobutane or its pharmaceutically acceptable
mineral or organic acid salt.
- In acute toxicity test 1,4-diaminobutane sulphate was
found to have LD50 values of 3.5g/Kg (mice, p.o.) and
0.8g/Kg (mice, i.v.); and 4.5g/Kg (rat, p.o.). Dosage
0.5-100 (1-50) mg/Kg/day for adult for treating ulcers
of digestive tracts; 10mg-5g pref. 20mg-3g, per day for
treating skin wounds. In a formulation example,
tablets were prepd. form 1,4-diaminobutane
dihydrochloride 70 pts., lactose 10 pts., polyvinyl
pyrrolidone 8 pts., talc 10 pts. and starch 2 pts.

this Page blank (uspio)

⑨日本国特許庁(UP)
⑩公開特許公報(A)

⑪特許出願公開
昭54-163819

⑫Int. Cl.¹ 識別記号 ⑬日本分類 庁内整理番号 ⑭公開 昭和54年(1979)12月26日
A 61 K 31/13 ACJ 30 G 126.1 6667-4C
ACL 30 H 34 6667-4C 発明の数 2
ADA 30 H 342 6667-4C 審査請求 未請求
30 H 36

(全 5 頁)

⑯消化管潰瘍ならびに創傷処置剤

名古屋市西区山田町中小田井字
勘堀63

⑰特 願 昭53-70761
⑱出 願 昭53(1978)6月14日
⑲発 明 者 水谷彰宏
名古屋市西区東岸町2-48 東
岸荘306
同 小川孝雄

⑳発 明 者 花井弘美
名古屋市名東区高間町280
㉑出 願 人 名糖産業株式会社
名古屋市西区從塚町2丁目41番
地
㉒代 理 人 弁理士 小田島平吉 外1名

明 細 書

1. [発明の名称]

消化管潰瘍ならびに創傷処置剤

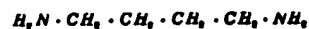
2. [特許請求の範囲]

1. 1,4-ジアミノブタン又はその医薬的に
許容し得る塩酸塩もしくは有機酸塩を有効成分と
して含有することを特徴とする消化管潰瘍処置剤。

2. 1,4-ジアミノブタン又はその医薬的に
許容し得る塩酸塩もしくは有機酸塩を有効成分と
して含有することを特徴とする創傷処置剤。

3. [発明の詳細な説明]

本発明は下記式、



で表わされる1,4-ジアミノブタン(別 名 ブ
トレンシン)又はその医薬的に許容し得る塩酸塩も
しくは有機酸塩を有効成分として含有することを
特徴とする消化管潰瘍ならびに創傷(皮膚潰瘍)を

包含する)の予防、治療に有用な処置剤に關する。

本発明の基礎に關して利用する上記1,4-
ジアミノブタンは公知化合物であつて、生体組織
中においては細胞増殖の過程と關係のあることが
知られている。このような1,4-ジアミノブ
タンもしくはその二塩酸塩に關して、肝疾患治療
としての利用が提案されている(特開昭52-
99224号)。この提案によれば、D-ガラク
トサミン誘発肝炎に対して、1,4-ジアミノブ
タンが保護作用を示すことが、動物試験により開
示されている。

本発明者等は1,4-ジアミノブタンの薬理作
用に關して種々検討の結果、1,4-ジアミノブ
タン又はその医薬的に許容し得る塩酸塩もしくは
有機酸塩が、従来公知の代表的抗消化管潰瘍
剤であるシロニド酸エステルアルミニウム塩やソ
ルコセリル^㉓などに比して、予知外に優れた抗潰

化育傷効果を示すことを発見した。

更に、該化合物は皮膚毒害（皮膚潰瘍を包含する）に対して優れた治療効果を示し、広義の創傷治癒薬としても有用であることを発見した。

従つて、本発明の目的は、1,4-ジアミノブタン又はその医薬的に許容し得る塩酸塩もしくは有機酸塩を有効成分として含有することを特徴とする消化管潰瘍治療剤及び創傷治癒薬を提供することにある。

本発明の上記目的及び更に多くの他の目的ならびに利点は、以下の記載から一層明らかとなるであろう。

本発明で用いる有効成分1,4-ジアミノブタンは、沸点158°~160℃、比重0.877、融点27~28℃の水、アルコール可溶性白色結晶性塩基性物質であつて、昇華性では、通常、液体であるが、これを凝固したとせば塩酸や硫酸などの

- 8 -

塩、フマル酸塩、マレイン酸塩の如き有機酸塩を示すことができる。このような塩は、1,4-ジアミノブタンと塩酸もしくは有機酸とを、好ましくは水溶液中で冷時過剰し、例えばメタノールなどの有機溶媒を加えて生成物を析出せしめることにより容易に形成することができる。

本発明の有効成分の薬理効果についての動物試験の結果について以下に示す。

〔I〕 実験的消化管潰瘍に対する本発明化合物の薬理効果。

〔I-1〕 酢酸潰瘍：-

Takagiらの方法〔Japan J Pharmacol 18(9)1968〕に準じて1男15匹のウイスター系雄性ラットを用いて実験を行った。麻酔下に開腹し胃の粘膜下に10%酢酸を0.05ml注射し、術後2日目より11日間、1日2回、1,4-ジアミノブタン塩酸塩を経口投与した。最終投与の

- 5 -

特開昭54-163819(2)

塩酸とした場合又は分時点約300℃以上の結晶性粉末となる。又、有機酸塩とえば酢酸塩などの塩酸とした場合にも結晶性粉末となる。

本発明の有効成分1,4-ジアミノブタンは、前述の様に生体組織中にも存在していることから、その毒性はほとんどないといえるが、今その急性毒性値を示せば次の通りである。

第1表 1,4-ジアミノブタン塩酸塩の急性毒性

動物	投与経路	LD ₅₀
マウス	経口	3.5g/kg
マウス	腹腔内	0.8g/kg
ラット	経口	4.5g/kg

本発明において利用できる1,4-ジアミノブタンの塩酸塩としては、医薬的に許容し得る塩酸塩及び有機酸塩のいずれでもよく、例えば、塩酸塩、硫酸塩の如き有機酸塩及び例えば、酢酸塩、酪酸

- 4 -

塩胃を病出し、潰瘍部の長さおよび病変を測定し次式より潰瘍指数および治癒率を算出し、酢酸潰瘍に対する効果を求めた。

$$\text{潰瘍指数 (ed)} = \text{長さ (mm)} \times \text{直径 (mm)}$$

$$\text{治癒率(\%)} = \frac{\text{対照群の潰瘍指数} - \text{試験群の潰瘍指数}}{\text{対照群の潰瘍指数}} \times 100$$

次にその試験結果を示せば第2表のとおりである。

第2表 酢酸潰瘍に対する効果

供試物	動物数	投与量 (mg/kg)	投与経路	潰瘍指数	治癒率 (%)
対 照	15	-	経口	101±21	-
1,4-ジアミノブタン塩酸塩	15	250	"	69±20	81.7
塩酸塩酸エステルアルミニウム比較)	15	250	"	100±28	1.0

〔I-2〕 ストレス潰瘍：-

Watanabeらの方法〔Chem. Pharm. Bull., 14:

- 6 -

101~107(1966)に準じて1坪10匹のウイスター系雌性ラットを用いて実験を行った。すなわち、24時間絶食後腹腔を全開に固定し、胸部創状突起まで $80 \pm 1^\circ$ の冷水に10時間浸した。なお1,4-ジアミノブタン二塩酸塩は胸腔固定後と5時間後にそれぞれ250mg/毎ずつ経口投与した。受検後、胃を摘出して潰瘍に発生した潰瘍数と潰瘍よりストレス潰瘍に対する効果を求めた。なお潰瘍数は、次の基準により、点数化して判定した。

- ほとんど潰瘍を認めない。……………1
- 小さな潰瘍を少数認める。……………2
- 小さな潰瘍10個程と大きな潰瘍1~2個認めらる。……………3
- 小さな潰瘍多数と大きな潰瘍数個認めらる。……………4

次にその試験結果を示せば第8表のとおりである。

第8表 ストレス潰瘍に対する効果

試 験 物	加割数	投与量 (mg/毎)	投与経路	潰瘍数	潰瘍率
対 照	10	-	口 腔	181±38	36±04
1,4-ジアミノブタン二塩酸塩	10	250	口 腔	95±24	25±02
既述減感エスチルアルミニウム(比較)	10	250	口 腔	168±36	35±04

【1】 皮膚潰瘍に対する不明化合物の潰瘍効果。

(1-1) 潰瘍：-

実験は体重200g前後のウイスター系雌性ラットを1坪10匹用いて行つた。麻酔下に背筋正中線より約1cm離れた部分に直径5mmのスタンパチにより左右2ヶ所づつ4個の穴を開けた。

手術翌日より7日間、1,4-ジアミノブタン二塩酸塩を10mg/kg有する飲水を投与した。屠殺後、創傷部の長さおよび幅を測定し、次式より創傷指数および治癒率を算出し、創傷に対する効果を求めた。

$$\begin{aligned} \text{創傷指数}(\text{ed}) &= \text{長さ}(\text{cm}) \times \text{幅}(\text{mm}) \\ \text{治癒率}(\%) &= \frac{\text{対照群の創傷指数} - \text{試験群の創傷指数}}{\text{対照群の創傷指数}} \times 100 \end{aligned}$$

次にその試験結果を示せば後掲第4表のとおりである。

(1-2) 火傷：-

実験は体重200g前後のウイスター系雌性ラットを1坪10匹用いて行つた。麻酔下に背筋正中線より約1cm離れた部分に左右2ヶ所づつ100℃に熱した直径5mmの電熱線を30秒押しあてた。

手術翌日より10日間、1,4-ジアミノブタン二塩酸塩を10mg/kg有する飲水を投与した。屠殺後、火傷部の長さおよび幅を測定し、次式より火傷指数および治癒率を算出し、火傷に対する効果を求めた。

$$\begin{aligned} \text{火傷指数}(\text{ed}) &= \text{長さ}(\text{cm}) \times \text{幅}(\text{mm}) \\ \text{治癒率}(\%) &= \frac{\text{対照群の火傷指数} - \text{試験群の火傷指数}}{\text{対照群の火傷指数}} \times 100 \end{aligned}$$

次にその試験結果を示せば第5表のとおりである。

第4表 創傷に対する効果

供試物	創傷指数 (nd)	治癒率 (%)
対 照	198±025	-
1-4ジアミノブタン二塩酸塩	112±017	420
ソルコセリル軟膏(比較)	190±027	15

第5表 火傷に対する効果

供試物	投与量	火傷指数 (nd)	治癒率 (%)
対 照	-	245±21	-
1-4ジアミノブタン二塩酸塩	100mg/kg	201±18	245
ソルコセリル 注射液(比較)	25ml/kg	208±20	11

以上の試験結果から、本発明の有効成分である
1, 4-ジアミノブタン類が、優れた汎用消化管

- 11 -

び慢性胃潰瘍、急性及び慢性十二指腸の如き消化
管系病や例えば皮膚創傷、火傷、手術後の切開部
癒合の如き創傷に対する処置剤としての利用を例
示することができる。

次に、本発明の具体的な製剤例を挙げるが本発
明はこれら製剤例に限定されるものではない。

本発明の有効成分を経口投与する場合又は、錠
剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤とすればよ
く、既製の許容し得る配合剤を配合し、所望の
有効成分を含有する製剤とすることができる。

固形剤用配合剤としては、例えばゲンブレン、
乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マンニト、ソルビッ
ト、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、トラガ
ント、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロー
ス、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポ
リビニルピロリドン、微結晶セルロース、ステア
リン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリ

- 12 -

特開昭54-163819(4)

薬作用及び潤滑作用を有していることが明ら
かである。

1, 4-ジアミノブタン又はその塩の応用
し得る状態もしくは有機状態は、これを汎消化
管液剤として用いる場合、経口、皮下注射、静
脈内注射、管内内注射等の方法で投与できる。特
に経口投与によるのが好ましい。

成人の治療に用いる場合には、通常一日に0.5mg
〜100mg/kg bodyの範囲で投与し、特に1mg
〜50mg/kg bodyが好ましい。

また、これを皮膚創傷治療剤として用いる時は、
経口、皮下注射、経皮、直接塗布等の方法で投与
されうるが、特に直接塗布によるのが好ましい。

投与量は、通常一日に10mg〜5g、特に20mg
〜8gが好ましい。

本発明の処置剤は、広い消化管液及び潤滑に
対する処置剤として有用であり、例えば、急性及

- 12 -

コール、ソルビタンモノオレート、ポリオキシエ
チレン硬化ヒマシ油等が使用される。

経口用液剤は、水剤又はシロップ剤等とすれば
よく、通常用いられる添加剤例えばメチルセルロ
ーズ、ソルビットシロップ等を添加してもよい。

また、注射剤として使用する場合には、通常水
溶液の形態とすればよく、この溶液通常用いられる
安定剤などを含有してもよい。

更にまた、経皮的に使用する場合には、軟膏剤
などとすればよく、この軟膏通常用いられる安定剤
などを含有してもよい。

これらの製剤は、有効成分を約1%以上、好ま
しくは約10%〜約99%含有させることができ
る。

製剤例1 錠剤

下記の成分を有する錠剤を、通常の方法で調製
した。

- 14 -

1, 4-ジアミノブタン二塩酸塩	70部
乳 糖	10部
ポリビニルピロリドン	8部
タ ル ク	10部
炭 粉	2部

製剤例2 散剤

下記の成分を混合して散剤とした。

1, 4-ジアミノブタン二塩酸塩	20部
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	10部
乳 糖	70部

製剤例3 カプセル剤

下記の成分を混合し、これを硬質ゼラチンに充てんすることによつて、カプセル剤を調製した。

1, 4-ジアミノブタン二塩酸塩	70部
乳 糖	25部
スチアリン酸マグネシウム	5部

製剤例4 シロップ剤

は、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、炭化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミニウム、三ケイ酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、ジヒドロアルミニウムアミノ酢酸、アミノアセテートアルミニウムグルタミネート、ポリアミンメチレン塩酸などの調製剤；アトロピン、ロートエキス、メサンセリンブロマイド、プロベンセリンブロマイド、ペナクチンメトブロマイド、メトスコバラインブロマイドなどの自律神経遮断剤；塩化塩酸エステル及びその誘導体やペブスタテンなどの抗ペブシン剤；メチルメチオニンスルホニウム塩；ガストリフクムチン、幼年期血清抽出物質（ソルコセリル[®]）、豚胃粘膜加水分解物質（ガスターシン）などの滅菌製剤；グリチルリチン、甘草エキスの甘草製剤；L-グルタミン及びそ

特開昭54-163819

下記成分を混合してシロップ剤とした。

1, 4-ジアミノブタン二塩酸塩	5部
白 糖	15部
精製水	80部

製剤例5 注射剤

下記成分を注射用蒸留水に溶解し全量を100部（容積）とする。得られた溶液をアンプルに分注した後滅菌した。

1, 4-ジアミノブタン	10部
ブドウ糖	4部

製剤例6 軟膏剤

1, 4-ジアミノブタン10部を潤水軟膏90部混合して軟膏とした。

本発明において、抗消化管疾患剤として用いる場合前記配合剤のほか、他の抗消化管疾患剤を配合して製剤とすることを阻げない。

この場合で使用され得る抗消化管疾患剤として

の誘導体；アラントイン及びその誘導体；クロルベンゾキサミン塩酸塩などの鎮痛剤（精神安定剤）；グフアニール、フアルネシル酢酸などのイソプレノ系薬剤；肩クロロフィリンナトリウム塩などのクロロフィル剤などがあげられる。

特許出願人 名 義 薬 業 株 式 有 限 公 司

代 理 人 弁 理 士 小 田 島 平 吉

（外1名）

This Page Blank (uspto)